

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

**Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.**

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORLED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen

PCT/ SE 99 / 00511

81/10
09/601751

REC'D 18 MAY 1999

WIPO

PCT

Intyg
Certificat

5

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

(71) Sökande Aditus Medical AB, Stehag
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 9801139-8
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 1998-03-31
Date of filing

Stockholm, 1999-04-12

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

Evy Mörin

Avgift
Fee

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

PATENT- OCH
REGISTRERINGSVERKET
SWEDEN

Postadress/Adress
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone
+46 8 782 25 00
Vx 08-782 25 00

Telex
17978
PATOREG S

Telefax
+46 8 666 02 86
08-666 02 86

Ink. t. Patent- och reg.verket

1998 -03- 31

Huvudfaxen Kassan /

Anordning för behandling av sjukdomar

- 5 Föreliggande uppfinning avser en anordning för generering av pulser av elektriska fält i ett begränsat område hos en människa eller ett djur enligt ingressen till det oberoende patentkravet.

10 De terapiformer som rutinmässigt användes inom modern sjukvård för tumörterapi är exempel på behandlingar där utfallet av behandlingarna är otillfredsställande. Vid t ex tumörterapi misslyckas man ofta med att åstadkomma lokal tumörkontroll vilket är dödsorsaken hos ca 30% av cancerpatienter. Det är därför viktigt att utveckla ny och förbättrad teknik för lokal och regional tumörbehandling.

- 15 I dagens sjukvård är kirurgi, kemterapi och strålterapi även benämnd strålbehandling eller kombinationer härav de vanligast använda metoderna för behandling av maligna tumörer. Ungefär varannan patient med infiltrerande cancer behandlas med strålterapi men endast ca hälften av patienterna blir botade.
- 20 Misslyckandet beror dels på förekomsten av spridd sjukdom (fjärrmetastaser) eller recidiv (återväxt av tumör i behandlingsområdet), dels på att vissa tumörformer är resistenta mot strålbehandling eller kemterapi.

25 Med varierande framgång har man försökt att förstärka och förbättra strålterapiens effektivitet att sterilisera tumörer. Man har t ex använt sig av mer sofistikerade strålterapi tekniker, såsom stereotaktisk behandling, "conformal radiotherapy", av ändrad fraktionering eller tillfört läkemedel för att öka strålkänsligheten hos tumörerna.

- 30 Man använder också värme som adjuvant till joniserande strålning vilket för vissa tumörformer kan öka antalet kompletta remissioner med upp till en faktor två.

- Även vid vissa rent medicinskt behandlade sjukdomar i lokala organ är ibland utfallet av behandlingarna otillräckligt. Det är uppenbart att utöver de önskemål som föreligger beträffande bättre teknik för behandling av t ex tumörer föreligger det såväl önskemål som behov av en mer effektiv teknik för behandling av vissa andra sjukdomar. Vid t ex lokal behandlingen av lokala organ eller tumörer är det till stor fördel om man vid varje behandlingstillfälle kan anpassa behandlingens intensitet efter den status vävnaden har i det lokala område eller i det organ som behandlas.
- 10 Enligt uppfinningen använder man sig av en serie korta högspänningspulser för att alstra ett elektriskt fält i det lokala område eller i det organ som skall behandlas. I den fortsatta beskrivningen används även uttrycket Högvolts Impuls Terapi ibland förkortat till HVIT.
- 15 Behandlingen med elektriska fält åstadkommer en perforering av cellmembranen vilka därigenom tillåter passage av till kroppen tillförda ämnen (t ex cytostatika eller genetiskt material). Behandlingen medför ökat inflöde av terapeutiska substanser varigenom effekterna hos kemterapi förstärks. Utflöde av specifika ämnen ur t ex perforerade tumörceller åstadkommer därtill ofta en
- 20 stimulering av immunsystemet. Vid total dielektrisk kollaps uppnås ofta att cellerna steriliseras direkt av det av högspänningspulsen bildade elektriska fältet. Metoden har vid kliniska försök visat sig vara effektiv i kombination med cytostatika (Bleomycin) för t ex behandling av melanom och tumörer i hals, huvud, lever, pankreas och lungor.
- 25 Vid HVIT bestäms behandlingsresultatet av hur många och hur långa högspänningspulser man utsätter vävnaden för och av hur hög elektrisk fältstyrka de pålagda pulserna skapar i vävnaden samt av den form eller frekvens pulserna har. För att få en effektiv och säker behandling måste alla dessa fysikaliska
- 30 parametrar kunna kontrolleras. Biologiska egenskaper som påverkar behandlingsresultatet är bl a vävnadens elektriska ledningsförmåga, dielektriska egenskaper, cellstorleken och cellmembranens struktur. Alla dessa egenskaper varierar mellan olika vävnader. För att uppnå optimal behandlingseffekt är det därför nödvändigt att mäta hur vävnadens elektriska
- 35 egenskaper förändras mellan varje högspänningspuls eller mellan serierna av pulser dvs fastställa när cellerna är tillräckligt perforerade.

- Vid tidigare använd HVIT var det inte möjligt att kontrollera när vävnaden var tillräckligt perforerad dvs färdigbehandlad, vilket medförde att man ibland underbehandlade och ibland överbehandlade vävnaden. Detta medför en osäkerhet i behandlingsresultatet. En typisk HVIT behandling enligt tidigare tillämpad teknik innebar att man placerade en applikator över den vävnad som man avsåg att behandla. Högspänningspulsgeneratoren ställdes t ex in så att utspänningen motsvarade en fältstyrka i målvolymen på ca 1300 V/cm. Behandlingen genomfördes med ett fixt antal pulser som man visste vanligen gav önskat resultat.
- 5 Svagheterna i detta förfarande är dels att man inte vet storleken på det elektriska fält som generatoren i realiteten genererar i målvolymens vävnad, dels att man inte har någon möjlighet att bedöma när behandlingen är tillräcklig.
- 10 Uppfinningen avser en anordning vari ingår mekaniska organ för att utsätta en vävnad inom ett begränsat område eller ett organ hos en människa eller hos ett djur för en eller flera pulser av ett elektriskt fält med en för det aktuella behandlingstillfället inställbar fältstyrka, form, varaktighet och frekvens. Med uttrycket "varaktighet" avses såväl pulsernas längd som antalet pulser,
- 15 med uttrycket "frekvens" avses såväl hur ofta pulserna upprepas som den frekvens med vilken fältet växlar under pågående puls.

- Den kännetecknande delen av det oberoende patentkravet anvisar en teknik som medför en väsentlig förbättring av kirurgins, kemterapins och strålterapiens
- 25 effektivitet. Tekniken är även tillämpbar inom modern molekylärmedicin där man skräddarsyr substanser och genetiska DNA-sekvenser som skall föras in i vävnadsceller.

- I de beroende patentkraven anges ytterligare ändamålsenliga utföringsformer av uppfinningen.
- 30

- Uppfinningen beskrivs närmare med hänvisning till ett antal figurer, vilka visas i:
- 35

Ink. t. Patent- och reg.verket

1998 -03- 31

Huvudfaxen Kassan

4

- fig 1 ett blockschema för en principiell anordning för applicering av elektriska fält i ett begränsat område hos en människa eller ett djur.
- 5 fig 2 ett blockschema för en principiell anordning för applicering av elektriska fält och/eller joniserande strålning i ett begränsat område hos en människa eller ett djur.
- 10 fig 3 ett blockschema för en utföringsform av en kombination av organ för bildandet av elektriska fält i ett begränsat område hos en människa eller ett djur.
- 15 fig 4a-d utföringsformer av elektrodapplikatorer för extern behandling vävnad.
- fig 5 en utföringsform av en elektrodapplikator för intraoperativ behandling av t ex tumörer och ytliga tumörnoduler.
- 20 fig 6a-d utföringsformer av elektroder och elektrodapplikatorer utformade för interstitiell behandling av vävnad.
- 25 fig 7a-c utföringsformer av elektroder och elektrodapplikatorer utformade för behandling av t ex tumörer i kroppskaviteter och i organ åtkomliga via stora kärl.
- 30 fig 8 utföringsformer av elektroderna i vilken dessa är anordnade för kombinationsbehandling med antitumorala läkemedel.
- fig 9a-e exempel på former hos spänningspulser som påläggs elektroderna.
- 30 fig 10 ett förenklat blockschema för en utföringsform av anordningen.
- fig 11a en modell för den principiella strukturen hos levande vävnad.
- 35 fig 11b ett elektriskt principalschema för den elektriska strukturen hos levande vävnad och

1998 -03- 31

Huvudfaxen Kassa

fig 12 en elektrisk modell för en pulsgenerator ansluten till levande vävnad.

- 5 I fig 1 visas i ett blockschema den principiella utformningen av en högspänningsgenerator 1, elektroder 6, 15, 16, 24 och ett registrerings- och omräkningsorgan 10 t ex en dator eller en mikroprocessor 10 vilka organ samtliga ingår i anordningen enligt uppfinningen. I fortsättningen används för registrerings- och omräkningsorganet utan någon begränsande innebörd även ordet dator. Mellan
- 10 lan högspänningsgeneratoren 1 och elektroderna 6, 15, 16, 24 är anordnat en eller flera signalförbindelser 32 och elektriska ledare 33. Mellan datorn 10 och högspänningsgeneratoren 1 32 mellan datorn och elektroderna 6, 15, 16, 24 är anordnat en eller flera signalförbindelser 32. Även om signalförbindelserna 32 i figuren är visade som direkt förbindande datorn och elektroderna, är det uppenbart att anordningen som sådan även innefattar i den fortsatta beskrivningen beskrivna organ, såsom brytare 3, fördelardosa 4, elektrodapplikator 5 etc för styrning av spänningssättningen av elektroderna etc.
- 15

- I figur 2 visas en utföringsform av uppfinningen där en strålningssändare 34 via signalförbindelser 32 är ansluten till datorn. I vissa utföringsformer är strålningssändaren mekaniskt sammanbyggd med högspänningsgeneratoren medan den i andra utföringsformer endast har signalförbindelser med den i figur 1 visade kombinationen av organ.
- 20

- 25 I figur 3 visas schematiskt en utföringsform av en kombination av organ för att i en anordning enligt uppfinningen bilda elektriska fält. I figuren visas block för en högspänningsgenerator 1, ett kondensatorbatteri 2, en brytare 3, en fördelardosa 4 för distribution av högspänningspulser som genereras vid urladdning av kondensatorbatteriet 2 genom brytaren 3 till en elektrodapplikator
- 30 5 och elektroder 6 avsedda att placeras i eller invid det vävnadsområde 7 eller organ 7 hos den patient som är under behandling. Högspänningsgeneratoren 1, kondensatorbatteriet 2, brytaren 3 och fördelardosan 4 är medelst elektriska ledare 33 kopplade i serie med varandra. Mellan fördelardosan 4 och elektrodapplikatorn 5 är anordnat minst en elektrisk ledare 32 och minst en

1998 -03- 31

Huvudfaxen Kassar /

6

signalförbindelse 32. Via signalförbindelserna 32 styr fördelardosan 4 spän-
ningssättningen av elektronapplikatorns elektroder, vilka via de elektriska
ledarna 33 sammankopplas med fördelardosan 4 och via den elektriska ledaren 33
med brytaren 3. I en alternativ utföringsform är varje elektrod 6 elektriskt
5 förbunden med brytaren 3 med en elektrisk ledare 33.

Som regel spänningssätter brytaren 4 eller elektrodapplikatorn samtidigt en-
dast två elektroder 6, medan övriga elektroder tillåts anta den potential som
bestäms av elektrodens placering i behandlingsområdet. Med begreppet spän-
ningssättning innefattas i detta sammanhang även att en eller flera elektroder
10 är jordade (har nollpotential). Brytaren 4 och/eller elektrodapplikatorn 5 är
anordnade för att om så önskas tillåta parvis spänningssättning av samtliga
elektroder som appliceras i behandlingsområdet. Det är uppenbart att i vissa
utföringsformer är organen anordnade för att vid spänningssättningen tilldela
15 flera elektroder en i huvudsak överensstämmande potential.

Alla enheter är via signalförbindelser 32, vilka i vissa utföringsformer är
helt eller delvis trådlösa, anslutna till ett registrerings- och omräkningsor-
gan 10 med en skärm 10a. I fortsättningen används för registrerings- omräk-
ningsorganet även benämningarna styr- och omräkningsenhet 10 eller dator 10.
20 Datorn 10 utgör ett styr- och kontrollorgan för anordningens funktion.

Med uttrycket elektrodapplikator 5 avses en hållare för elektroderna 6, där
hållaren är utformad för att underlätta elektrodernas korrekta applicering
25 till eller i behandlingsområdet.

Datorn inställs som regel för att högspänningspulserna skall innehålla föl-
jande data:

30 repetitionsfrekvens	ca 0,1-10000 per sekund
amplitud	ca 50-6000 V
pulslängd	ca 0.1 - 200 ms
antal pulser	1-2000 per behandling.

1998 -03- 31

Huvudfaxen Kassen

7

Pulserna appliceras före, under eller strax efter strålbehandlingen. Exempel på använd pulsform är fyrkantspuls med pulslängd 0.1 - 2 ms eller exponentiellt avtagande puls med en tidskonstant RC ungefär lika med 0.1 - 2 ms. Vid stora amplituder hos spänningen väljs som regel kortare pulslängder och vice versa.

Högspänningsgeneratoren 1 är som regel anordnad för att avge modulerad växelspanning med en frekvens inom intervallet 40Hz-2MHz och som regel inom intervallet 40Hz-100kHz. I de utföringsformer där högspänningsgeneratoren är anordnad för att avge växelspanning med hög frekvens användes en modulator i stället för kondensatorbatteri och brytare för att bilda korta modulerade högfrekvenspulser med en pulslängd inom området ca 0.1-200 ms.

Som framgår av den i figur 3 visade utföringsformen ingår i anordningen som regel även sensorer 8 avsedda att appliceras på patienten i behandlingsområdet. Sensorerna är via ett detektorinterface 9 förbundna med registrerings- och omräkningsorganet 10. Vid applicering av behandlingspulsen genereras en signal i sensorerna 8 vilken via interfacet 9 överförs till och registreras i datorn 10. Från de uppmätta signalerna beräknar datorn den av pulsen inducerade elektriska fältstyrkan och den elektromotoriska kraften i olika delar av behandlingsområdet 7. Dessa signaler medför att datorn 10 ger signal till högspänningsgeneratoren/kondensatorbatteriet (återkoppling) att justera amplituden på de genererade pulserna så att den förutbestämda fältstyrkan uppnås i behandlingsområdet. Denna kontroll och justering sker kontinuerligt under appliceringen av pulserna.

I figurerna 4a-d visas utföringsformer av elektrodapplikatorer 5 för extern behandling av en patient med elektroderna 6 applicerade i ett begränsat område på patienten och i olika konfigurationer kring det vävnadsområde 7 t ex en tumör 7 som skall behandlas. Figurer 6a och 6b visar hur man genom korsvis applicering av de elektriska högspänningspulserna till olika kombinationer av två elektroder 6 uppnår att, såsom markeras i figuren av de elektriska

fältstyrkelinjerna. det elektriska fältet passerar genom alla delar av vävnadsområdet 7.

Figur 4c-d visar hur elektroder är utformade med olika stora anliggningsytor för att fältlinjerna skall fokuseras till önskat behandlingsområde. De elektriska högspänningspulser har vid starten av behandlingen t.ex. en spänning som justeras efter avståndet mellan elektroderna. Spänningen justeras då enligt sambandet:

Spänning = (konstant) \times (avståndet mellan de parvisa elektroderna). Värdet på konstanten varierar efter typ av vävnad och väljs som regel till värden mellan ca 500 - 3000 V/cm.

Sedan behandlingen påbörjats reglerar den nedan beskrivna styrenheten och impedansmätenheten pulsgeneratorns utspänning till värden som medför att eftersträvad elektrisk fältstyrka passerar genom vävnaden.

I figur 5 visas en utföringsform av en elektrodapplikator 5 för intraoperativ behandling och behandling av t.ex. ytliga tumörnoder 7. Elektrodapplikatorn har en saxliknande utformning och innehåller två skänklar 12 av elektriskt isolerande material (t.ex. teflon) vilka är rörligt förbundna med varandra i en lagring 11. Skänklarna är försedda med en grip spärr 13. I ena änden av vardera skänkeln 12 är skänklarna försedda med fingergrepp och i sina andra ändar med elektroder 6 som griper om tumörnodulerna 7. Grip spärr 13 fixerar skänklarna 12 i inställt läge. Spänningen på de elektriska högspänningspulserna justeras efter tumörens 7 storlek med hjälp av en i elektrodapplikatorn inbyggd avståndssensor 14 som är ansluten till datorn 10. Spänningen inställs vid starten av behandlingen t.ex. enligt sambandet:

Spänning = (konstant) \times (avståndet mellan de parvisa elektroderna). Värdet på konstanten anpassas efter typ av tumör och väljs som regel inom intervallet ca 500 - 3000 V/cm.

Sedan behandlingen påbörjats reglerar den nedan beskrivna styrenheten och impedansmätenheten pulsgeneratorns utspänning till värden som medför att eftersträvad elektrisk fältstyrka passerar genom vävnaden.

1998 -03- 31

Huvudfaxen Kassa /

9

I figur 6a-d visas utföringsformer av elektroder 15,16 och en fixtur 18 för elektroderna där elektroderna och fixturen är lämpade att användas för interstitiell behandling av såväl ytliga som djupliggande vävnad. I figur 6a visas elektroderna 15,16 i två olika utföringsformer nämligen i en utföringsform i vilken elektroderna 15 är nålformade och i en utföringsform i vilken elektroderna 16 är stiletformade. Elektroderna 15,16 är var och en i ett parti 31 närmast sin ena ände försedda med en elektrisk ledare 32 för anslutning till högspänningsgeneratoren 1. Nyss nämnt parti är försett med ett elektriskt isolerande skikt 17 eller en elektriskt isolerad hylsa 17 i vilken elektroden är inskjuten.

Elektroderna appliceras i olika konfigurationer i och omkring den vävnad 7 eller det organ 7 som skall behandlas antingen direkt för fri hand eller med hjälp av en hålförsedd elektrodapplikator (fixtur) 18. Elektrodapplikatorn är som regel utformad för att avlägsnas från elektroderna 15,16 sedan dessa applicerats på patienten. Det blir därigenom möjligt att låta elektroderna sitta kvar i patienten för att användas vid flera efterföljande behandlingstillfällen. Alternativt avlägsnas elektrodapplikatorn tillsammans med elektroderna 15,16 efter varje behandling. Även vid interstitiell behandling förekommer elektroder med olika stora ytor för styrning av det elektriska fältets utbredning.

De delar av elektroderna 15,16 som är avsedda att föras in i patienten för att täcka utbredningen av den vävnad 7 som skall behandlas är t ex tillverkade av rostfritt stål med en kvalitet som överensstämmer med eller motsvarar den som används för injektionsnålar eller är tillverkade eller överdragna av annan vävnadsvänlig metall såsom av ädelmetall t ex guld eller platina. Resterande del av elektroderna bildar en isolerad del 17 med tilledare 33 för högspänningspulserna. Vid användning av mjuka flexibla tilledare placeras elektroden i en grov kanyl 19 som efter elektrodernas applicering i patienten dras tillbaka varvid elektroderna sitter kvar i vävnaden.

1998-03-31

Huvudfaxen Kassa

10

I vissa utföringsformer består elektroderna av radioaktiv metall (t.ex. Iridium-192, kobolt-60) eller är de ytbelagda med radioaktiva ämnen (t ex jod-125). I andra utföringsformer är de utformade som rör 20 av inert metall vilka laddas med radioaktivt material (t ex ¹⁹²Ir, ¹³⁷Cs, ²²⁶Ra) vilket med fördel sker genom användning av en sk. efterladdningsapparat 22. Pulserna har en spänning som vid starten av behandlingen t ex bestäms av avståndet mellan elektroderna. Spänningen inställs då enligt sambandet:

Spänning = (konstant) × (avståndet mellan parvisa elektroder). Värdet på konstanten väljs efter typ av tumör som regel inom intervallet ca 500 - 3000 V/cm.

Sedan behandlingen påbörjats reglerar den nedan beskrivna styrenheten och impedansmåtenheten pulsgeneratorns utspänning till värden som medför att eftersträvad elektrisk fältstyrka passerar genom vävnaden.

I de tillämpningar där behandling med elektriska fält kombineras med strålbehandling från en strålningskälla som är belägen utanför behandlingsområdet tillförs elektroderna i behandlingsområdet elektriska spänningspulser före, under eller strax efter strålbehandlingen.

I figur 7a-c visas elektroder 24 för behandling av vävnad åtkomlig via t ex stora kärl, eller via kroppskaviteter t ex luftvägar, urinvägar och mag-tarmkanal. Elektroderna är anordnade på ytan av en cylinderliknande elektrodapplikator 23 av isolerande material 17. I vissa utföringsformer är elektroderna så utformade att de förs in i vävnaden genom kanaler 25 i applikatorn 23 manövrerade av en distanskontroll. Som framgår av fig 7c mynnar i den i föregående mening angivna utföringsformen kanalerna 25 i elektrodapplikatorns mantelyta varigenom elektroderna 24 vid sin förflyttning styrs in i vävnad som omger elektrodapplikatorn. I vissa utföringsformer är applikatorn anordnad för att tillföras radioaktiva preparat, varigenom applikatorn även bildar ett strålningsorgan. Applikatorn är anordnad för att tillföras de radioaktiva preparaten manuellt eller medelst en efterladdningsapparat 22. De elektriska högspänningspulsernas spänning justeras under behandlingen.

1998-03-31

Huvudfaxen Kassan

Fältlinjerna i figur 7a indikerar utbredningen av de elektriska fältlinjerna i vävnaden.

För intrakavitär behandling av vävnad i olika oregelbundet formade kropps-
5 kaviteter (t ex munhåla, luftvägar, matstrupe, mage, uterus, urinblåsa, urin-
ledare, ändtarm) appliceras elektrodapplikatorer 23, som framgår av fig 7a-c,
speciellt utformade efter kavitetsens form med elektroder applicerade på ytan
24 eller alternativt utformade som nålar som genom kanaler 25 föres in i väv-
naden med distanskontroll. Dessa applikatorer är lämpade att användas t.ex.
10 för behandling av lungcancer, levertumörer, njurtumörer och tumörer i
mag-tarmkanalen med reducerad absorberad dos för att minska bieffekter av
strålbehandlingen i normalvävnad. Prostatacancer behandlas med applikatorer
applicerade via rectum och urinledare. Dessa applikatorer är i vissa utfö-
ringsformer utformade för att laddas med radioaktiva källor eller radioaktivt
15 material 21 manuellt eller med efterladdningsapparat 22.

I figur 8 visas anordning för kombinationsbehandling med antitumoral läkeme-
del där elektroden 6 är belagd med ett lager 28 av porös metall, glas, kera-
mik, inert plast eller annan polymer vilken innehåller antitumoral läkemedel
20 29 (t ex bleomycin, platinol, taxol, monoklonala antikroppar), genetiskt mate-
rial (kromosomer, DNA) eller radioaktiva substanser (t ex jod-125, Auger-
elektronemitterare) 29. Denna typ av elektrod är väl lämpad att användas vid
strålningsterapi eftersom den höga elektriska fältstyrkan ökar tumörcellernas
genomsläpplighet för ovannämnda substanser och därigenom ökar den antitumori-
25 ella effekten.

Fig 9a-e visar exempel på pulsformer hos de spänningspulser som parvis påläggs
elektrodena 6.15.16.24. I figurerna representera pulsens höjd spänningen
mellan två elektroder. Pulsens bredd representerar pulsens längd. Figurerna 9a
30 och 9c visar exempel på fyrkantspulser, fig 9b och 9d exempel på pulser vars
spänning avtar med tiden och fig 9e pulser av växelspanning. Fig 9c och 9d
visar spänningspulser där, motsvarande vad som gäller för växelspanning.

1998 -03- 31

Huvudfaxen Kassan /

elektroderna växelvis har den högsta spänningen varigenom motsvarande ändring sker av det elektriska fältet mellan elektroderna.

I det i Fig 10 visade blockschemat ingår den ovan beskrivna elektroderna
5 6.15.16.24. spänningsgeneratoren 1, styr- och omräkningsorganet 10 även tidigare benämnt datorn och en impedansmätenhet 50. Spänningsgeneratoren, datorn, elektroderna och impedansmätenheten är förbundna med varandra med elektriska ledare för spänningssättning av elektroderna och för överföring av signaler. Det är uppenbart att i vissa utföringsformer åtminstone en del av signalför-
10 bindelserna är utformade som trådlösa förbindelser.

Fig 11a visar den principiella strukturen för levande vävnad medan fig 11b visar ett elektrisk principschema för den elektriska strukturen hos vävnaden. Motsvarigheterna mellan resistanserna och kapacitansen i det elektriska schemat och i vävnaden framgår av komponenternas beteckningar och av den fortsatta
15 beskrivningen.

Fig 12 visar den principiella elektriska strukturen hos en pulsgenerator 1 tidigare även benämnd högspänningsgenerator. Figuren visar hur vävnadens impedans $Z_{\text{vävnad}}$ via elektroderna 6.15.16.24 är seriekopplad med pulsgeneratorns inre impedans $Z_{\text{generator}}$. Med U avses pulsgeneratoren elektromotoriska kraft (EMK).
20

Det är uppenbart att de ovan beskrivna mekaniska enheterna i vissa utföringsformer av uppfinningen bildar från varandra separerade mekaniska enheter som
25 är sammankopplade med varandra medelst elektriska ledare och signalförbindelser medan i andra utföringsformer några av enheterna eller alla enheterna med undantag för elektrodapplikatorn och elektroderna bildar en med spänningsgeneratoren, impedansmätenheten eller datorn sammanhållen mekanisk enhet.

Som framgår av den ovanstående beskrivningen avser uppfinningen en anordning för högvoltsimpulsterapi (HVIT) med detektering av behandlingseffekten. I anordningen ingår en impedansmätenhet som vid behandling av vävnad eller organ används för att mäta vävnadens elektriska impedans. Impedansmätenheten är som regel anordnad för att mäta vävnadens impedans vid minst en frekvens. Vanligen
30 är impedansmätenheten anordnad att mäta vävnadens impedans inom ett frekvens-
35

1998-03-31

Huvudfaxen Kassan /

område t ex inom området 10 Hz till 10 MHz. Med hjälp av en matematisk algoritm beräknas en teststorhet vars värde är ett mått på behandlingseffekten.

Spänningen över vävnaden blir i enlighet med vad som visas i figur 12:

5

$$U_{\text{vävnad}} = U_{\text{generator}} * Z_{\text{vävnad}} / (Z_{\text{vävnad}} + Z_{\text{generator}})$$

Vävnadens impedans varierar mycket kraftigt beroende på den behandlade vävnadens cellstruktur och uppbyggnad. den kringliggande vävnadens
10 beskaffenhet samt mängden kroppsvätskor som finns i och kring det behandlade området. Eftersom generatorns utgångsimpedans inte är liten i förhållande till vävnadens impedans kommer utspänningen att variera kraftigt beroende på var och hur applikatorn placeras. Det har visat sig vid praktiska försök att även om en applikator placeras på samma ställe, märkt med en färg på kroppen, kommer
15 impedansen att variera kraftigt från gång till gång beroende på små skillnader i placering och kontaktimpedans samt skillnader i vätskemängd och beskaffenhet hos vävnaden.

För att kunna förutsäga den verkliga pulsspänningen från pulsgeneratoren måste
20 vävnadens impedans vid varje tillfälle vara känd. Endast om man justerar utspänningen från generatoren med utgångspunkt från generatorns utgångsimpedans och den aktuella vävnadens impedans uppnår man en förutsägbar och konstant effekt. Enligt uppfinningen ingår i anordningen organ för mätning av impedansen hos den behandlade vävnaden och organ för att använda denna information för
25 styrning av pulsgeneratorns utspänning så att önskad fältstyrka alltid uppnås i vävnaden.

Fig 10 illustrerar ett sådant system. En styrenhet ingår i anordningen och mäter med hjälp av impedansmätenheten vävnadens impedans. Styrenheten justerar
30 utspänningen från generatoren så att önskad fältstyrka uppnås. På styrenheten, som t ex är en persondator, ställer man in önskad fältstyrkan. varefter styrenheten mäter impedansen i vävnaden och räknar ut erforderlig pulsspänningen från generatoren. När sedan en puls appliceras kommer fältstyrkan alltid att vara konstant eftersom styrenheten hela tiden mäter och justerar spänningen
35 från generatoren innan pulsen genereras.

Ink. t. Patent- och reg.verket

1998 -03- 31

14

Huvudfaxen Kassan

Med systemet i fig 10 uppnås den eftersträlvade effekten dvs att hålla en konstant utspänning från pulsgeneratoren oberoende av impedansen i vävnaden. Det visar sig också att ett system enligt fig 10 lämpar sig utmärkt för att mäta och bedöma det behandlingsresultat man uppnår vid HVIT. Genom att mäta impedans och utföra analys av impedansförändring i vävnaden efter att en puls pålagts ges underlag för att bedöma när behandlingen är fullbordad och inga fler pulser behövs eller ger ytterligare positiv effekt. Denna metod bygger på den vävnadsmodell som visas i fig 11a,b.

- 10 Impedansen hos vävnad består i huvudsak av tre komponenter, resistansen hos den extracellulära vätskan, resistansen hos den intracellulära vätskan och den kapacitans som bildas genom cellmembranens likströmsisolerande verkan. I modellen har vi slagit samman cellkärnans impedanspåverkan med resistansen hos den intracellulära vätskan. Vid låga frekvenser kommer endast ström att flyta genom den extracellulära vätskan och impedansen bestäms i huvudsak av R_{ev} . Vid medelhöga frekvenser kommer cellmembranens kapacitans, C_{cm} tillsammans med den intracellulära vätskans resistans, R_{iv} , att börja påverka impedansen. Vid höga frekvenser kommer i huvudsak komponenterna R_{ev} och R_{iv} att påverka vävnadens impedans. Således kommer man att få ett frekvensberoende hos vävnadens impedans som till stor del beror av cellmembranens tjocklek och cellernas utformning. Vid låga frekvenser är impedansen ungefär R_{ev} och vid höga frekvenser $R_{ev} // R_{iv}$. Tecknet // används för att ange att R_{ev} är parallellkopplad med R_{iv} .

$$Z_{vävnad} = R_{ev} // (R_{iv} + C_{cm})$$

25

- Eftersom behandlingen med elektriska fält syftar till att permeabilisera eller helt förstöra cellmembranen får man genom mätning av förändringen hos C_{cm} klarhet i om behandlingen är fullbordad eller ej. När samtliga cellmembran i vävnaden är förstörda sker ingen förändring av C_{cm} längre och vävnaden är färdigbehandlad.

30

Tabell 1 nedan illustrerar en uppsättning impedansmätningar som tagits under behandling av rätta med tumör.

1998-03-31

Huvudfaxen Kassar

Tabell 1 Uppmätt vävnadsimpedans i ohm hos rätta med tumör

Frekvens/Pulser	0 pulser	16 pulser	32 pulser	48 pulser	64 pulser
10 Hz	232.24	160.12	160.36	172.53	179.3
15 Hz	229.42	157.76	151.48	163.37	159.61
20 Hz	200.28	145.46	138.84	148.89	141.78
30 Hz	173.9	134.11	127.56	132.16	125.87
50 Hz	153.7	122.75	116.44	120	112.29
70 Hz	144.46	116.39	110.38	136.26	105.58
100 Hz	137.64	110.69	105.13	105.47	100.31
150 Hz	130.68	104.86	99.79	99.71	95.35
200 Hz	125.81	100.97	96.31	96.23	92.26
300 Hz	120.3	96.27	92.06	92.19	88.73
500 Hz	113.96	91.09	87.49	87.84	84.91
700 Hz	109.83	87.88	84.68	85.16	82.6
1000 Hz	105.88	85.03	82.2	83.03	80.62
1500 Hz	101.99	82.12	79.71	81.84	78.59
2000 Hz	99.34	80.27	78.02	79.54	77.69
3000 Hz	96.12	77.98	76.06	77.18	75.72
5000 Hz	92.28	75.4	73.81	74.85	73.71
7000 Hz	89.72	73.85	72.41	73.86	72.54
10000 Hz	87.38	72.45	71.14	73.52	71.43
15000 Hz	84.91	70.91	69.71	72.53	70.15
20000 Hz	83.18	69.75	68.62	71.51	69.17
30000 Hz	80.8	68.23	67.14	69.81	67.8
50000 Hz	77.73	66.26	65.28	68.24	65.97
70000 Hz	75.62	64.79	63.9	66.67	64.65
100000 Hz	73.01	63.01	62.11	64.62	62.93
150000 Hz	70.42	61.05	60.3	64.06	61.19
200000 Hz	68.3	59.37	58.76	61.93	59.65

- 30 Av tabell 1 framgår att impedansen minskar vid låga och medelhöga frekvenser efter behandling med pulser. Minskningen sker i första hand efter de inledande 16 pulserna och förändringen avtar snabbt därefter. Rättan är alltså väsentligen färdigbehandlad redan efter de första 16 pulserna och vidare behandling
- 35 1 indikerar att behandlingen är fullbordad efter 32 pulser. För att bekräfta denna bedömning har uppmätta mätvärden upptagits och behandlats såsom beskrivs nedan.

Ink. t. Patent- och reg.verket

1998-03-31

Huvudfaxen Kassan

16

Tabell 2 visar impedansförändringen i procent vid olika frekvenser efter det att elektriska fält genererade av 16 spänningspulser passerat genom vävnaden. I tabellen anges i procent den ändring av impedansen som varje gång uppstått när en serie av elektriska fält genererade spänningspulserna har passerat genom vävnaden.

Tabell 2

Impedansförändring i procent efter behandling med 16 pulser åt gången

Frekvens/Pulser	16 pulser	32 pulser	48 pulser	64 pulser
10 Hz	-31.05408	0.1033414	5.2402687	2.9150878
15 Hz	-31.23529	-2.737338	5.1826345	-1.638916
20 Hz	-27.37168	-3.305372	5.0179748	-3.55003
30 Hz	-22.88097	-3.766532	2.6451984	-3.617021
50 Hz	-20.13663	-4.1054	2.3162004	-5.016265
70 Hz	-19.43098	-4.160321	17.914994	-21.23771
100 Hz	-19.58006	-4.039523	0.2470212	-3.74891
150 Hz	-19.75819	-3.879706	-0.061218	-3.336394
200 Hz	-19.74406	-3.703998	-0.063588	-3.155552
300 Hz	-19.97506	-3.499584	0.1080632	-2.876143
500 Hz	-20.06845	-3.159003	0.3071253	-2.571078
700 Hz	-19.98543	-2.913594	0.4370391	-2.330875
1000 Hz	-19.6921	-2.672837	0.7839063	-2.276162
1500 Hz	-19.4823	-2.362977	2.08844	-3.186587
2000 Hz	-19.1967	-2.264949	1.5300987	-1.862291
3000 Hz	-18.87224	-1.997503	1.1652102	-1.518935
5000 Hz	-18.29215	-1.723017	1.1270048	-1.235371
7000 Hz	-17.68836	-1.604993	1.6161391	-1.471244
10000 Hz	-17.08629	-1.499199	2.7237354	-2.391852
15000 Hz	-16.48805	-1.413261	3.3211636	-2.802968
20000 Hz	-16.14571	-1.3585	3.4743929	-2.813176
30000 Hz	-15.55693	-1.34901	3.3044554	-2.487624
50000 Hz	-14.75621	-1.260774	3.8080535	-2.920365
70000 Hz	-14.32161	-1.176937	3.6630521	-2.671251
100000 Hz	-13.69675	-1.232708	3.4378852	-2.314751
150000 Hz	-13.30588	-1.065038	5.3393922	-4.075547
200000 Hz	-13.07467	-0.893119	4.6412884	-3.338214

I tabellens huvud anges det ackumulerade antalet pulser av elektriska fält som passerat genom vävnaden. Vid varje behandlingstillfälle har en serie av 16 pulser passerat genom vävnaden. Vad som i detta stycke anges för tabellhuvudet i tabell 2 gäller även för de nedan använda tabellhuvudena i tabell 3 och 4.

Ink. t. Patent- och reg.verket

1998 -03- 31

Huvudfaxen Kassar

17

Av tabell 2 framgår på samma sätt som av tabell 1 att behandlingen kan avbrytas efter 32 pulser eftersom impedansförändringen avtar kraftigt. I tabell 3 nedan visas medelvärdet av impedansförändringen efter olika antal pulser. Medelvärdet är bildat av samtliga uppmätta frekvenser mellan 10Hz och 200kHz. I tabell 3 ser man tydligt att den största impedansförändringen sker efter de första 16 pulserna och endast en ringa förändring sker vid vidare behandling.

10 Tabell 3 Successiv förändring i procent av impedansvärden vid frekvenser mellan 10Hz - 200 kHz

16 pulser	32 pulser	48 pulser	64 pulser
-19.9568	-2.424687	3.1275358	-3.366544

I tabell 4 är vid medelvärdesbildningen frekvenser under 100 Hz och frekvenser över 10kHz bortvalda. Genom att ta bort de lägsta frekvenserna från medelvärdet förhindrar man att felaktiga impedansvärden på grund av störningar från kroppens motoriska system påverkar resultatet. De högsta frekvenserna tas bort eftersom impedansändringen vid dessa är mindre när C_m ändras och därför inte bidrar till en bättre bild av behandlingsresultatet.

20 Tabell 4 Successiv förändring i procent av impedansvärden vid frekvenser mellan 100 Hz - 10kHz

16 pulser	32 pulser	48 pulser	64 pulser
-20.78512	-2.943407	1.0007481	-2.663449

Genom att låta styrenheten i figur 10 matematiskt behandla och presentera det uppmätta behandlingsresultatet såsom beskrivits ovan erhålls en anordning som uppfyller önskemålen att vid behandlingen styra det elektriska fältets styrka, att få underlag för att avbryta behandlingen vid rätt tillfälle och för att kunna tolka det direkta utfallet av behandlingen med det elektriska fältet.

Av ovanstående beskrivning framgår att i en mycket enkel tillämpning av uppfinning bestäms vävnadens impedans vid endast en frekvens. Därvid väljs en medelhög frekvens t ex 15kHz. Pulsgeneratorns inre impedans införs i datorn som ett fast värde varigenom vävnadens impedans bestäms genom en räkneoperation

Ink. t. Patent- och reg.verket

1998 -03- 31

Huvudfaxen Kassan

18

motsvarande den som beskrivits ovan. Vid tillämpningar av uppfinningen används dock som regel många frekvenser för att eliminera risker för ev störningar som kan påverka mätresultatet.

- 5 Det i fig 10 visade systemet innefattar organ för att justera pulsspänningen och dess frekvensinnehåll så att det elektriska fältet i den behandlade vävnaden alltid är konstant oberoende av impedans- eller resistansändringar hos vävnaden. Organen ger även underlag för bedömning av den uppnådda behandlingseffekten därigenom att den har en uppbyggnad som gör det möjligt
10 att presentera t ex enkla förståeliga värden och grafer vilka genom matematiska operationer har extraherats från uppmätta impedans- eller resistansdata.

- Vid tillämpning av uppfinningen i den utföringsform där en strålningssändare
15 används bildar strålningssändaren och elektroderna i vissa utföringsformer tillsammans med elektrodapplikatorn och impedansmätenheten en sammanhållen mekanisk enhet. Denna har en utformning som gör det möjligt att i ett begränsat område hos en människa eller ett djur applicera såväl strålningssändaren som elektroderna i positioner där den joniserande strålningen är riktad mot den
20 vävnad som behandlas och där elektroderna har positioner i vilka elektriska fält mellan dessa passerar genom vävnaden. I andra utföringsformer utgör organen separata mekaniska delar som tillsammans och i förekommande fall tillfälligt eller undre längre tid bildar ett system av organ med en sammansättning motsvarande den som ovan angivits för anordningen 40.

25

Ovanstående detaljbeskrivning har endast refererat till ett begränsat antal utföringsformer av uppfinningen, men det inses lätt av fackmannen att uppfinningen inrymmer ett stort antal utföringsformer inom ramen för de efterföljande patentkraven.

30

35 980331 MG/Fgi

Ink. t. Patent- och reg.verket

1998 -03- 31

Huvudfaxen Kassan

SM 245.3/2

PATENTKRAV

- 5 1. Anordning (60) för att styra storleken på, formen hos och/eller varaktig-
heten hos elektriska fält som genereras av en spänningsgenerator (1) mel-
lan i anordningen ingående elektroder (6.15.16.24) eller mellan till an-
ordningen anslutna elektroder (6.15.16.24), där anordningen innefattar
och organ (4.5) för fördelning av spänningspulserna till elektroderna
10 (6.15.16.24) för bildandet av de elektriska fälten och där elektroderna
är utformade för att fästas vid ett begränsat område hos en människa
eller hos ett djur eller är utformade för att införas i sagda område.
k ä n n e t e c k n a d därav, att en i anordningen ingående impedans-
mätenhet (50) är anordnad för att vid behandling av vävnad eller organ
15 intill eller i sagda område bestämma impedansen och/eller resistansen
mellan sagda elektroder och att en styr- och omräkningsenhet (10) ingår i
anordningen eller är kopplad till denna för att före varje spänningspuls
eller kedja av spänningspulser och baserat på den uppmätta impedansen
och/eller resistansen styra storleken på, antalet av, formen hos
20 och/eller varaktigheten för de spänningar som påläggs elektroderna.
2. Anordning enligt krav 1. k ä n n e t e c k n a d därav, att styr- och
omräkningsenheten (10) innefattar en bildskärm, att styr- och omräknings-
enheten är anordnad för att före starten av spänningsgeneratorns (1)
25 generering av en puls eller kedja av pulser på bildskärmen (10a) visa av
styr- och omräkningsenheten beräknad utformning av pulsen eller kedjan av
pulser och att i styr- och omräkningsenheten ingår organ för manuell
eller automatisk acceptans av sagda beräknade utformning.
- 30 3. Anordning enligt krav 1 eller 2. k ä n n e t e c k n a d därav, att
elektroderna (6.15.16.24) är gemensamma för impedansmätningen (50) och för
organet (4.5) för avgivandet av spänningspulserna eller att separata
elektroder (4.5) är anordnade för impedansmätningen och organet för
avgivande av spänningspulser.

Ink. t. Patent- och reg.verket

1998 -03- 31

Huvudfaxen Kassan /

20

4. Anordning enligt något av föregående krav, k ä n n e t e c k n a d
därav, att elektroder (6.15.16.24) är anordnade för att vid behand-
lingen vara placerade i en i en människa eller i ett djur befintlig tumör
5 (7) eller i positioner medförande att det elektriska fältet passerar
genom tumören (7).
5. Anordning enligt något av föregående krav, k ä n n e t e c k n a d
därav, att i anordningen ingår organ (34) för tillförande av terapeutiska
10 substanser, genetiskt material och/eller joniserande strålning till sagda
begränsande område hos en människa eller hos ett djur eller att
anordningen är utformad för att samverka med ett sådant organ (34).
6. Anordning enligt något av föregående krav, k ä n n e t e c k n a d
15 därav, att anordningen innefattar sensorer (8) för detektering av elekt-
risk fält bildade av elektroder (6.15.16.24) och att sensorerna är an-
slutna till ett registrerings- och omräkningsorgan (10) för beräkning av
den elektriska fältstyrkans storlek i behandlingsområdet och att för
20 reglering av amplituden hos de på elektroder pålagda spänningspulserna
registrerings- och omräkningsorganet (10) är anslutet till högspännings-
generatorn (1) och/eller till organ (2.3.4) inkopplade mellan högspän-
ningsgeneratorn (1) och elektroder (6.15.16.24).
7. Anordning enligt något av föregående krav, k ä n n e t e c k n a d
25 därav, att elektroder (6) är anordnade för att exiteras växelvis och
endast två åt gången.
8. Anordning enligt något av föregående krav, k ä n n e t e c k n a d
30 därav, att i anordningen ingår sensorer (14) för detektering av avståndet
mellan elektroder (6) hos varje par av exiterade elektroder och att re-
registrerings- och omräkningsorganet (10) innefattar organ för att baserat
på avståndet mellan elektroder inställa spänningen mellan elektroder
(6) hos varje par av exiterade elektroder.

Ink. t. Patent- och reg.verket

1998-03-31

21

Huvudfaxen Kassa

9. Anordning enligt något av föregående krav, k ä n n e t e c k n a d därav, att elektroderna (6) är utformade som nålar (15) eller stiletter (16).

5

10. Anordning enligt något av föregående krav, k ä n n e t e c k n a d därav, att elektroderna (6,15,16,24) helt omsluts av ett elektriskt isolerande skikt (17) eller har ett elektriskt isolerande skikt som åtminstone lämnar en elektriskt ledande spets hos elektroderna oisolerad.

10

11. Anordning enligt något av föregående krav, k ä n n e t e c k n a d därav, att en elektrodapplikator (5,23) är anordnad för att åtminstone temporärt fixera elektroderna före elektrodernas placering på eller i behandlingsområdet.

15

12. Anordning enligt krav 11, k ä n n e t e c k n a d därav, att elektrodapplikatorn (23) har en storlek och form som är anpassad efter det kärl, kroppsöppning eller kroppskavitet där den skall placeras.

20 13. Anordning enligt krav 11, k ä n n e t e c k n a d därav, att elektrodapplikatorn (5) innefattar en fixtur (18) för fixering av elektroderna (15,16) i ett fixt mönster.

25 14. Anordning enligt krav 11, k ä n n e t e c k n a d därav, att fixturen (18) är försedd med ett antal hål för placering av elektroderna i ett vid varje behandlingstillfälle önskat mönster.

30 15. Anordning enligt krav 11, k ä n n e t e c k n a d därav, att elektrodapplikatorn (23) är anordnad med elektroder (24) placerade på applikatorns yta eller att elektroderna (24) är placerade i kanaler (25) mynnande i öppningar i applikatorns yta och medelst distanskontroll förflyttbara i kanalerna och åtminstone delvis ut genom öppningarna för att föras in i vävnaden kring applikatorn.

16. Anordning enligt något av kraven 1-10, k ä n n e t e c k n a d därav, att anordningen innefattar minst en kanyl (19) var och en anordnad för att temporärt innesluta en elektrod.

5

17. Anordning enligt något av föregående krav, k ä n n e t e c k n a d därav, att elektroderna (6.15.16.24) består av radioaktivt material eller är utformade med håligheter för upptagande av radioaktiva preparat (21).

10 18. Anordning enligt något av föregående krav, k ä n n e t e c k n a d därav, att elektroderna (6.15.16.24) är belagda med ett skikt (27) av poröst material för upptagande av terapeutiska substanser (28).

15

20

25

1998-03-27 MG/Fg1 Rev 98-03-31 MG

SAMMANFATTNING

I en anordning (60) enligt uppfinningen ingår en spänningsgenerator (1) för generering av kortvariga spänningspulser för spänningssättning av i

5 anordningen ingående elektroder (6,15,16,24) och en mätenhet (50) som är kopplad till elektroderna. Dessa är utformade för att fästas vid eller införas i vävnad i ett begränsat område hos en människa eller ett djur för att mellan sig bilda elektriska fält i vävnaden. Mätenheten (50) är anordnad för att bestämma impedansen mellan elektroderna vilken i huvudsak bestäms av de

10 elektriska egenskaperna hos den vävnad som befinner sig mellan elektroderna. Ett registrerings- och beräkningsorgan (10) bildar en styrenhet som baserat på den av mätenheten bestämda impedansen styr spänningsgeneratorns utspänning så att det elektriska fält som bildas i vävnaden alltid har ett förutbestämt värde.

15 Behandlingen med det elektriska fältet åstadkommer en perforering av cellmembran i vävnaden vilka därigenom tillåter passage av till kroppen tillförda ämnen (t ex cytostatika eller genetiskt material).

20

Fig 10

25

30

Ink. t. Patent- och reg.verket

1998 -03- 3 1

Huvudfaxen Kassan

Fig. 1

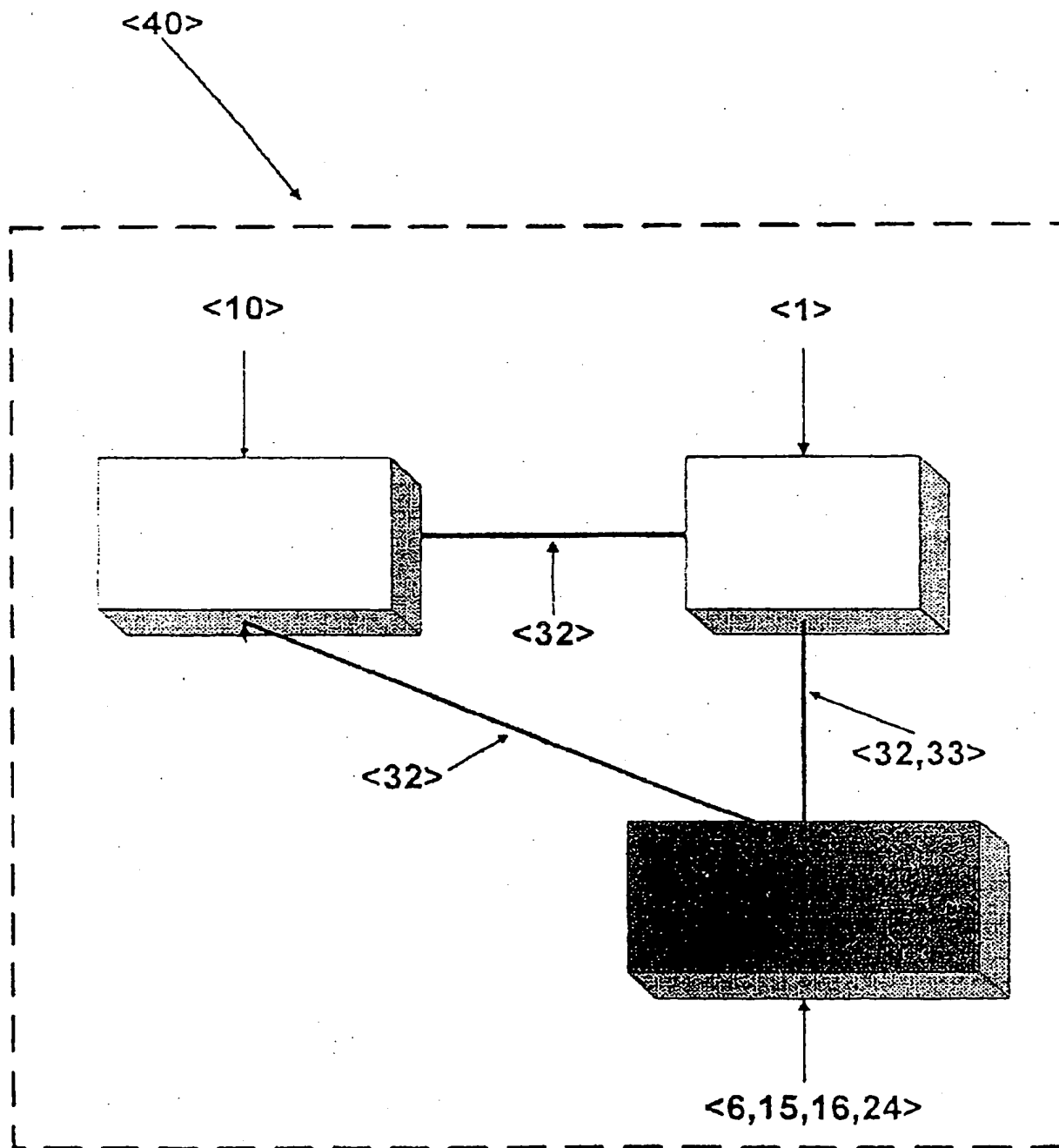


Fig. 2

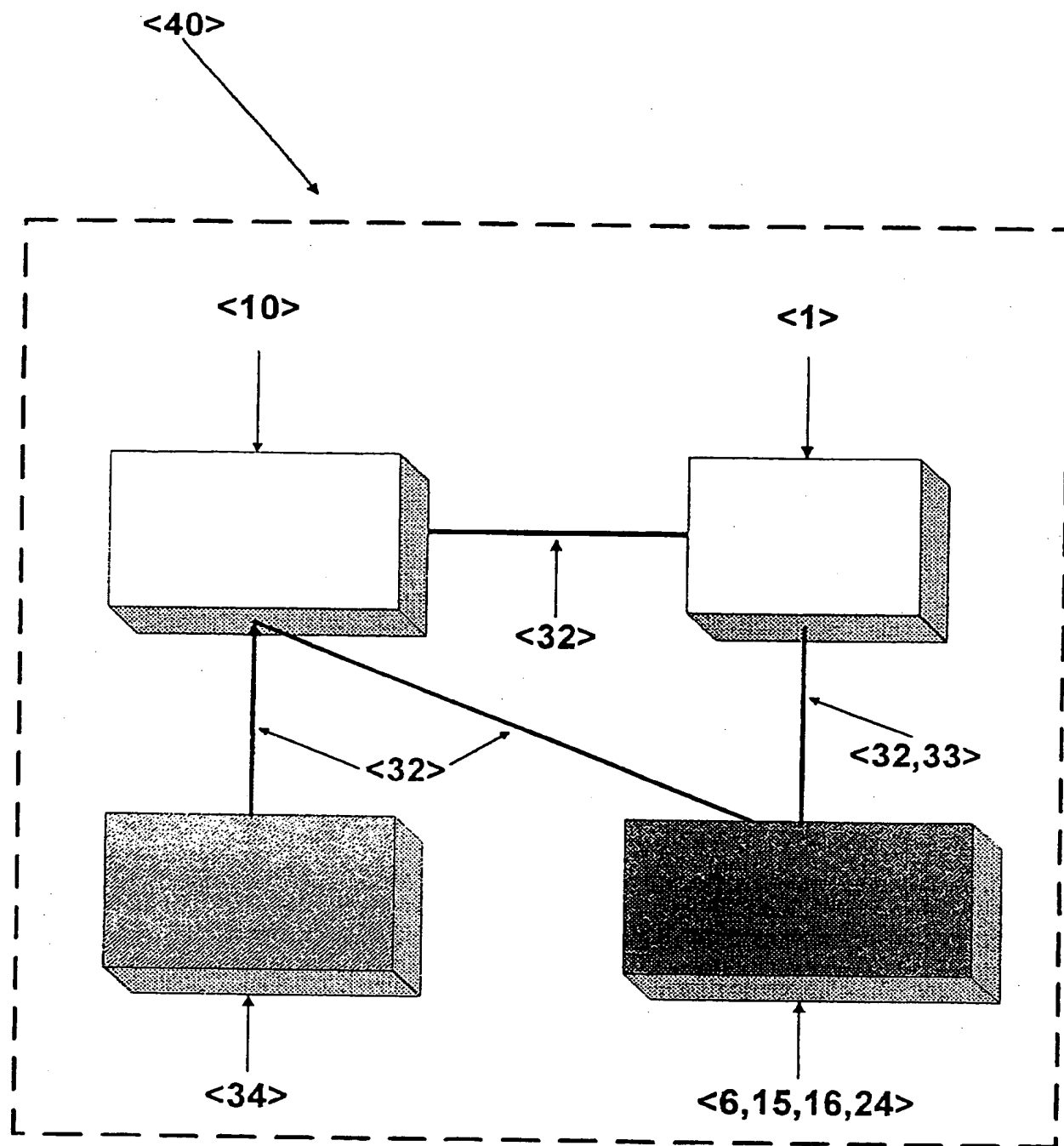


Fig. 3

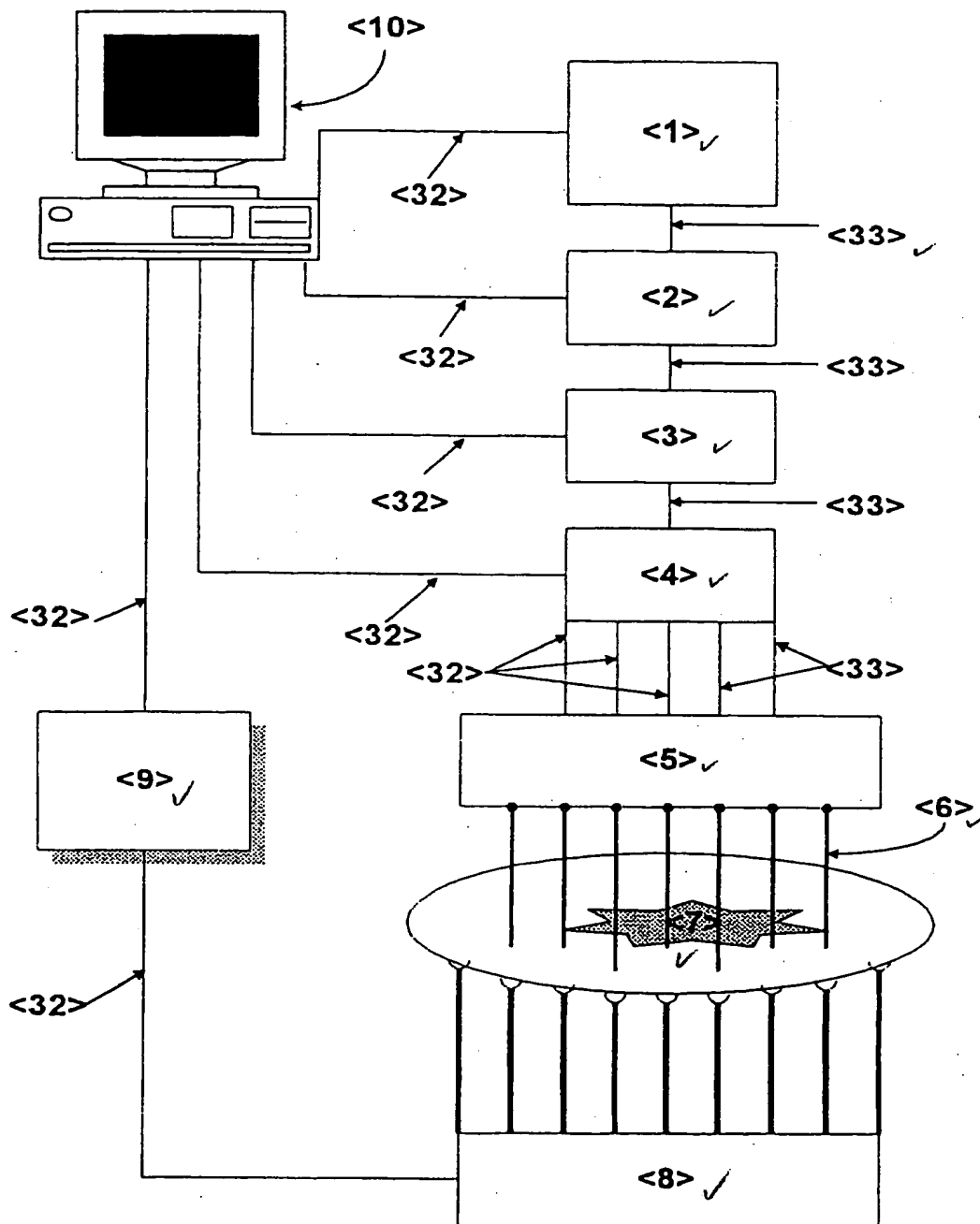


Figure 1 a,b

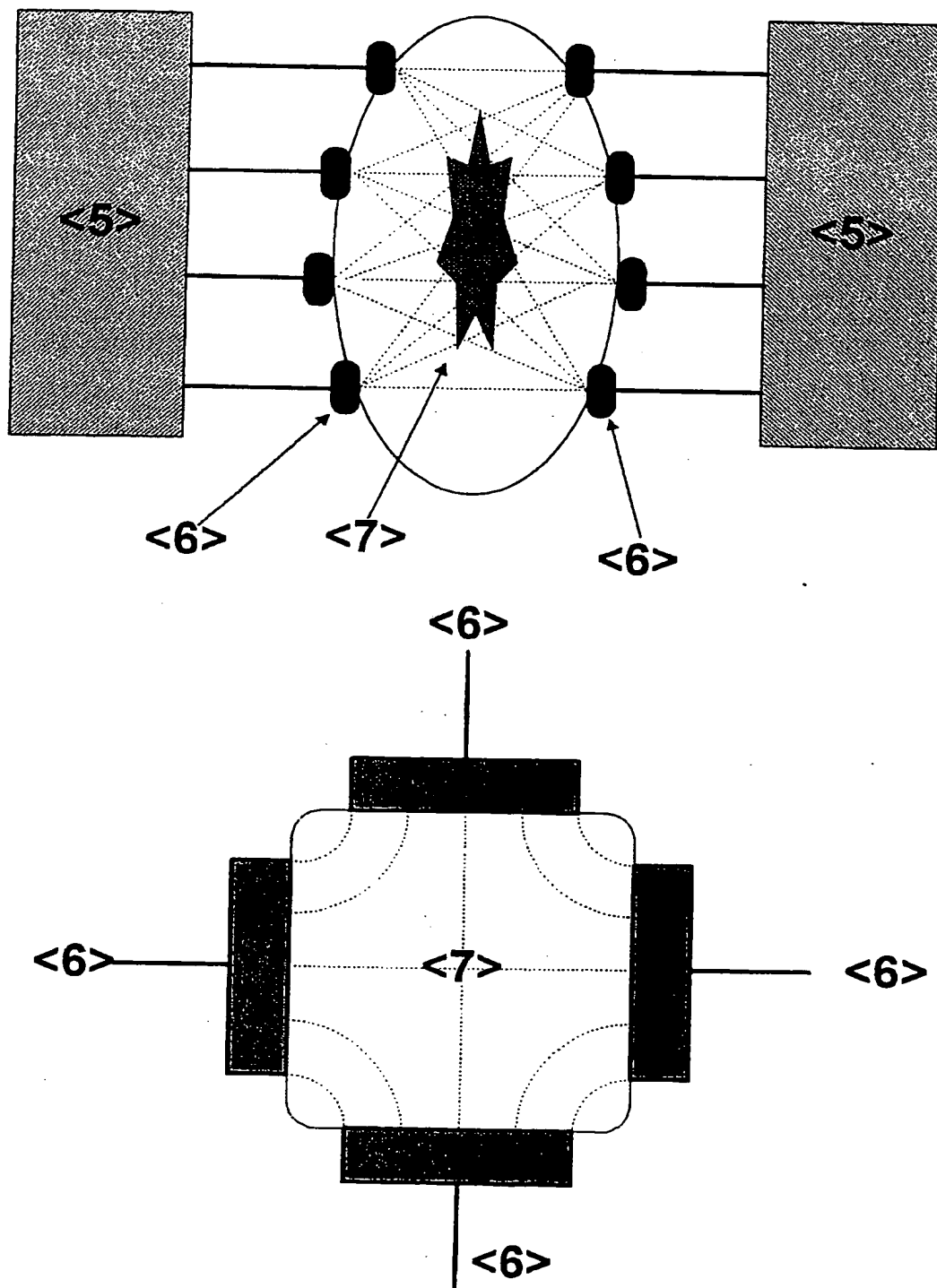


Fig. 4 c,d

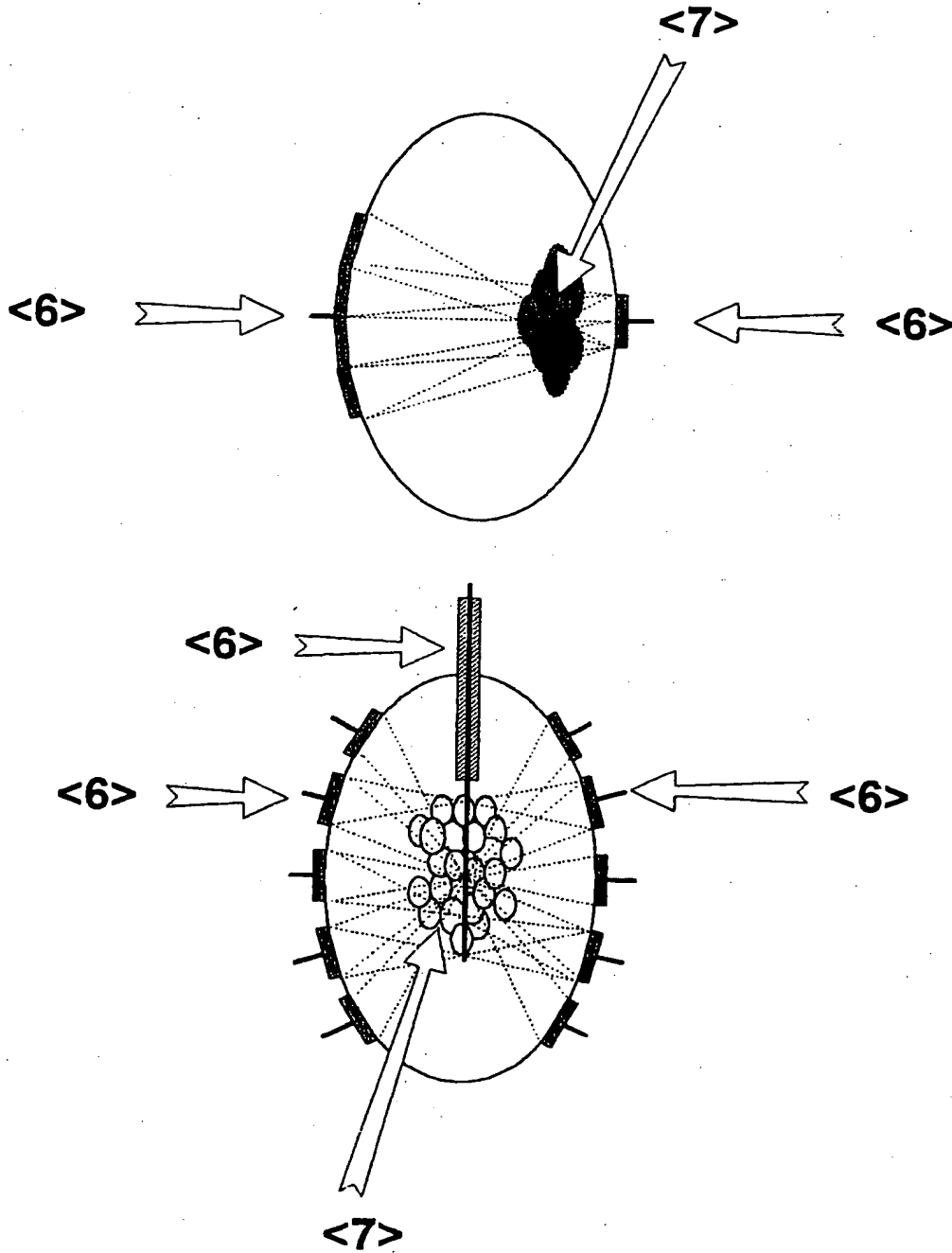


Fig. 5

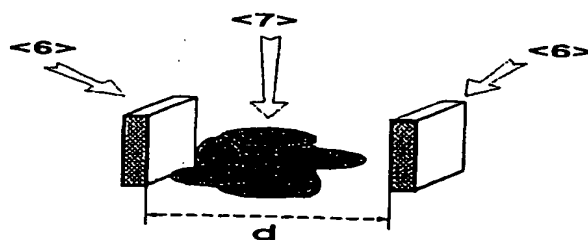
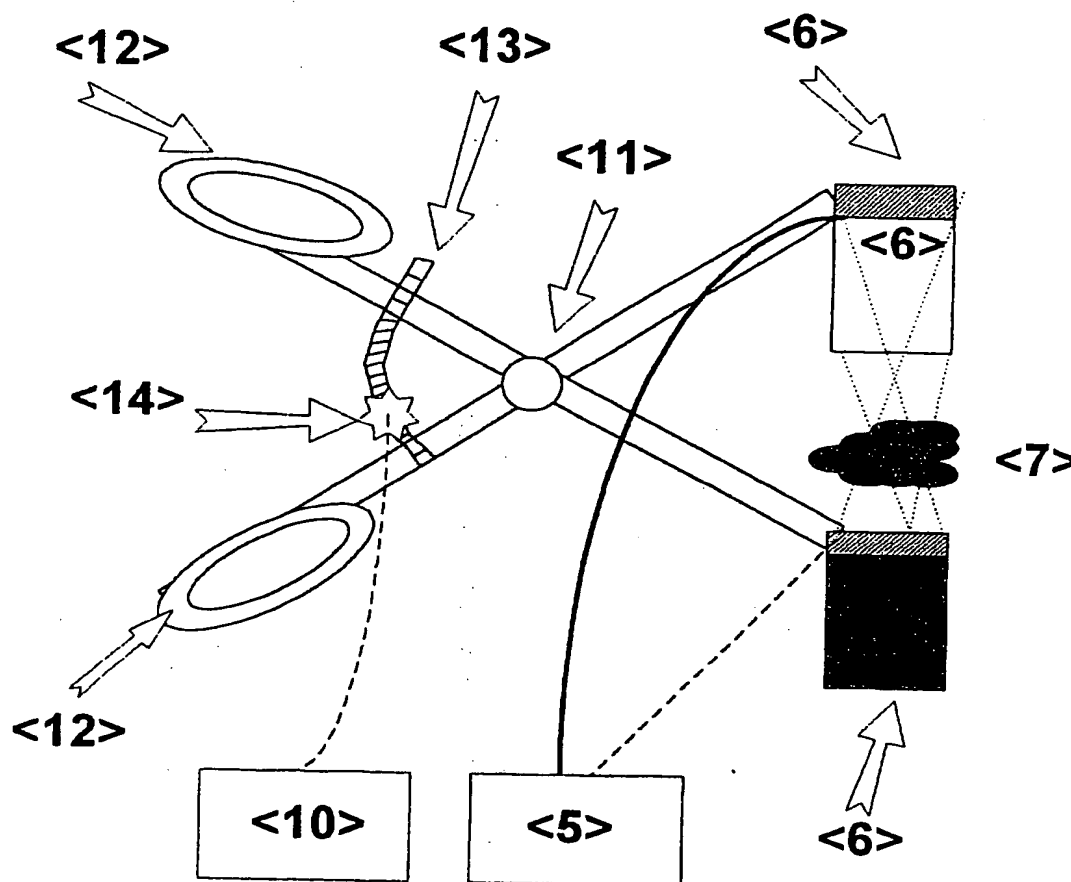


Fig. 6a

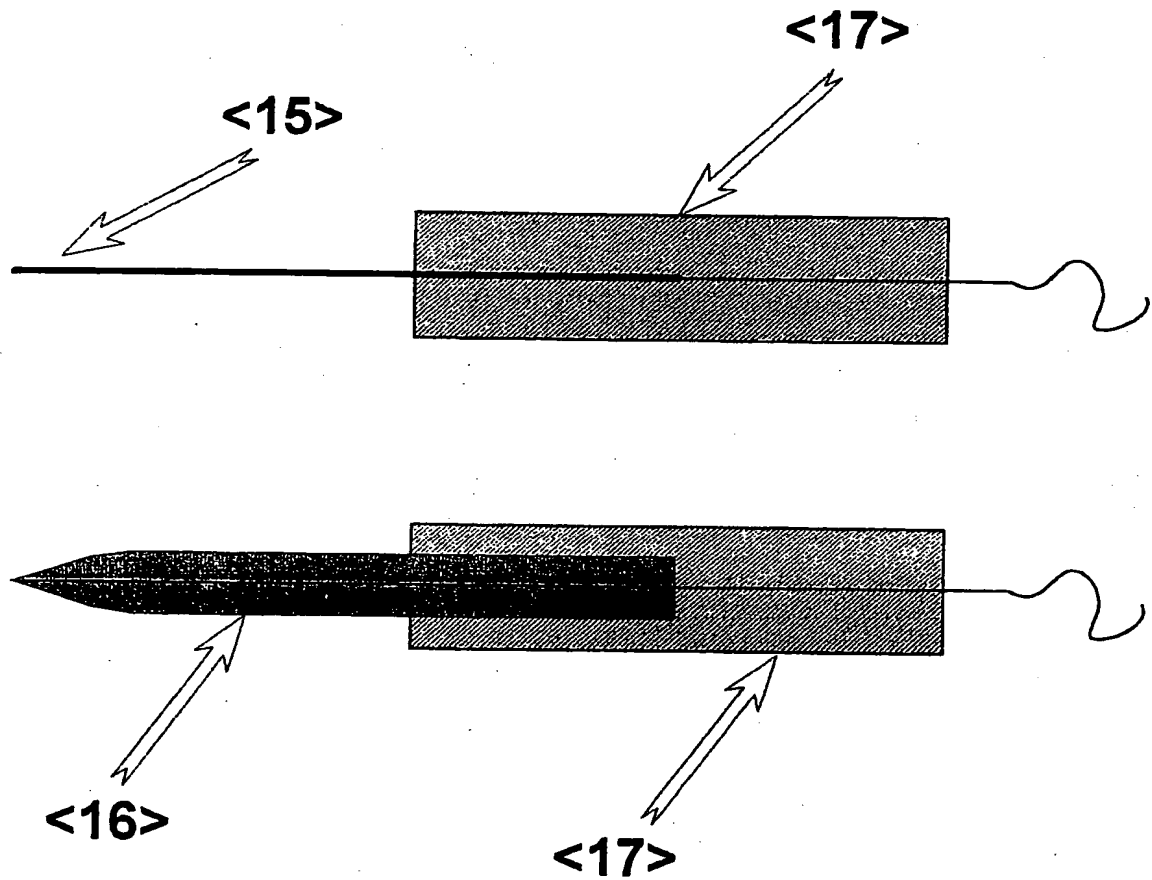
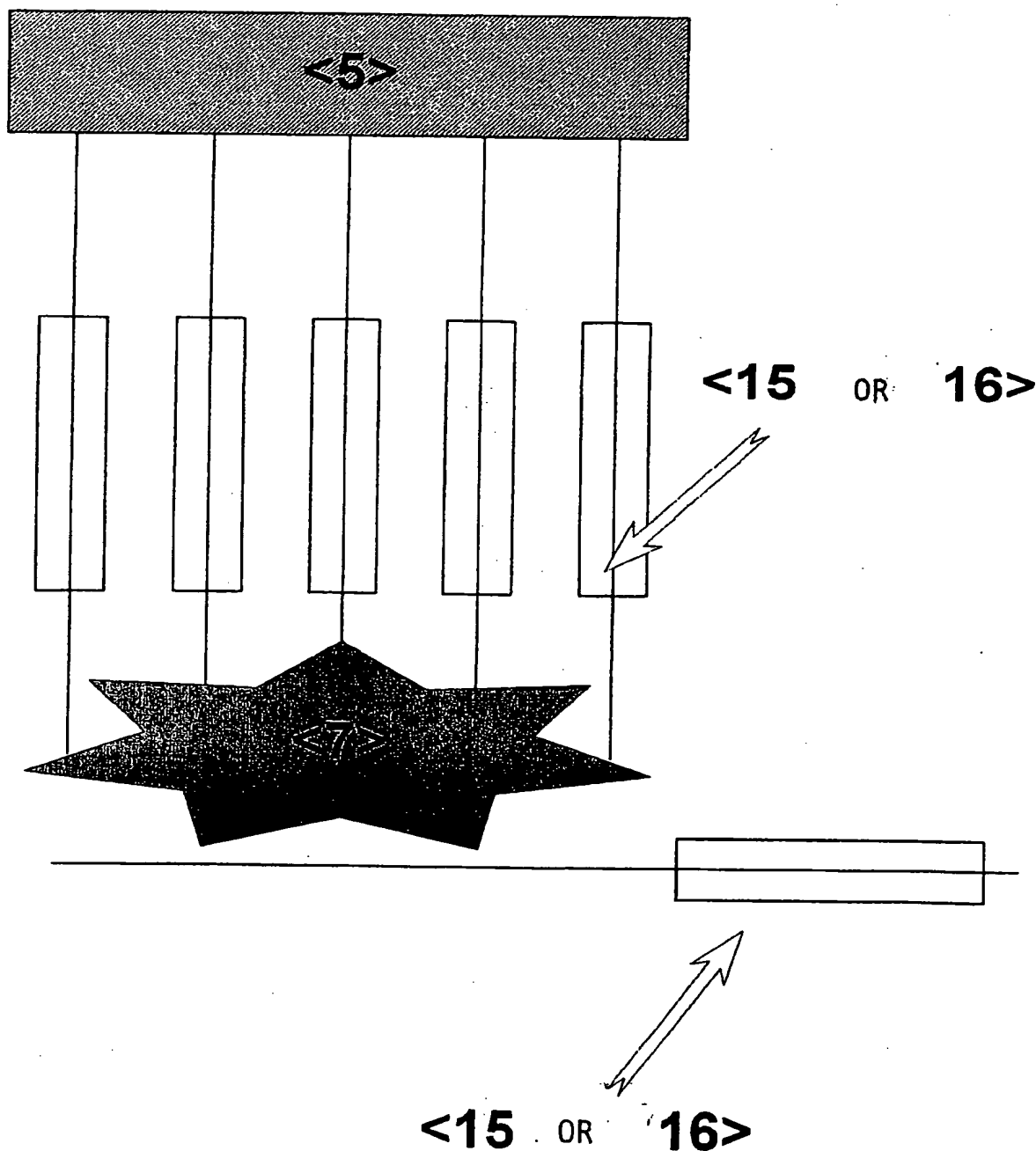


Fig. 6b



<15 OR 16>

Fig. 6c

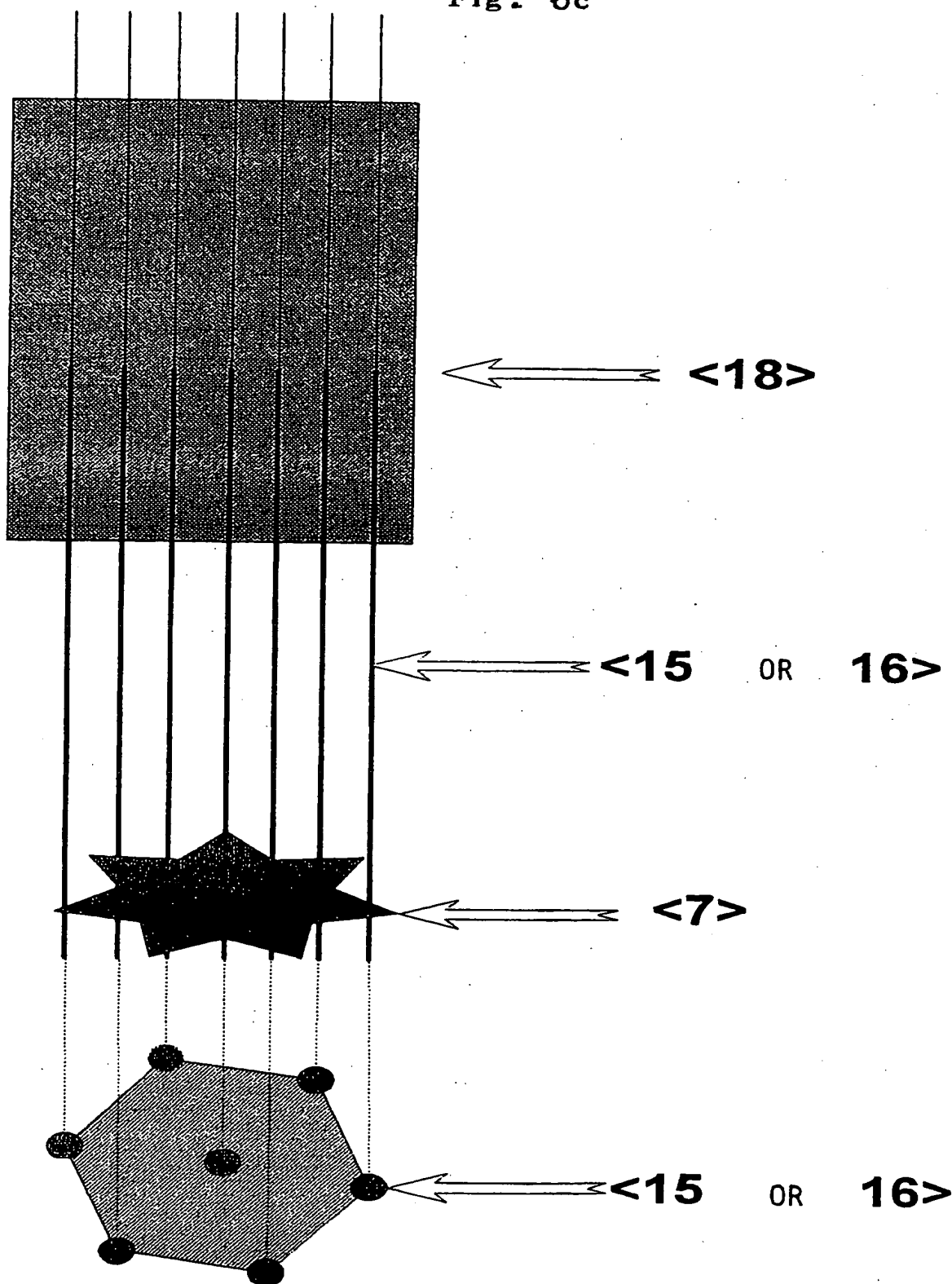


Figure 6d

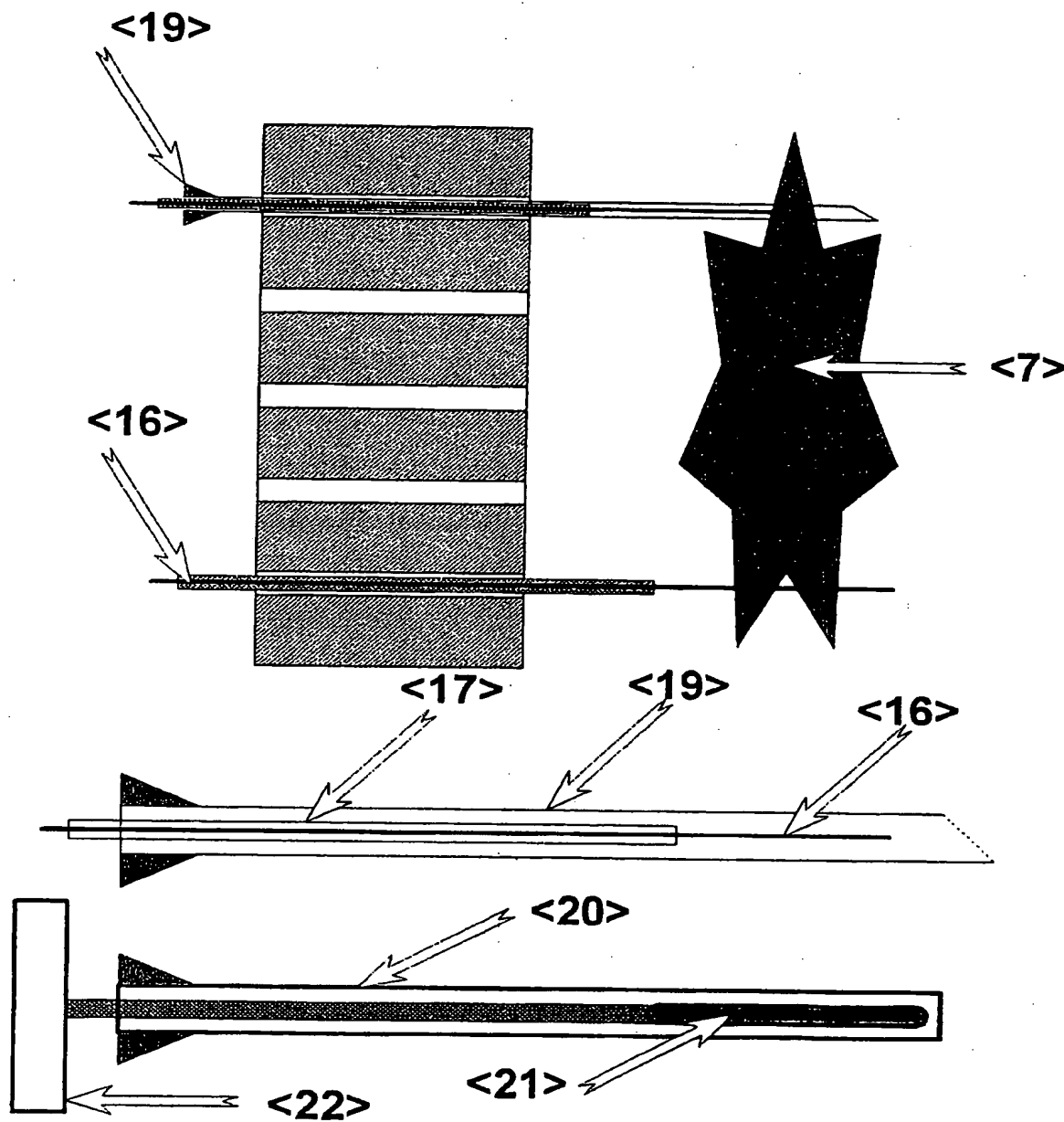
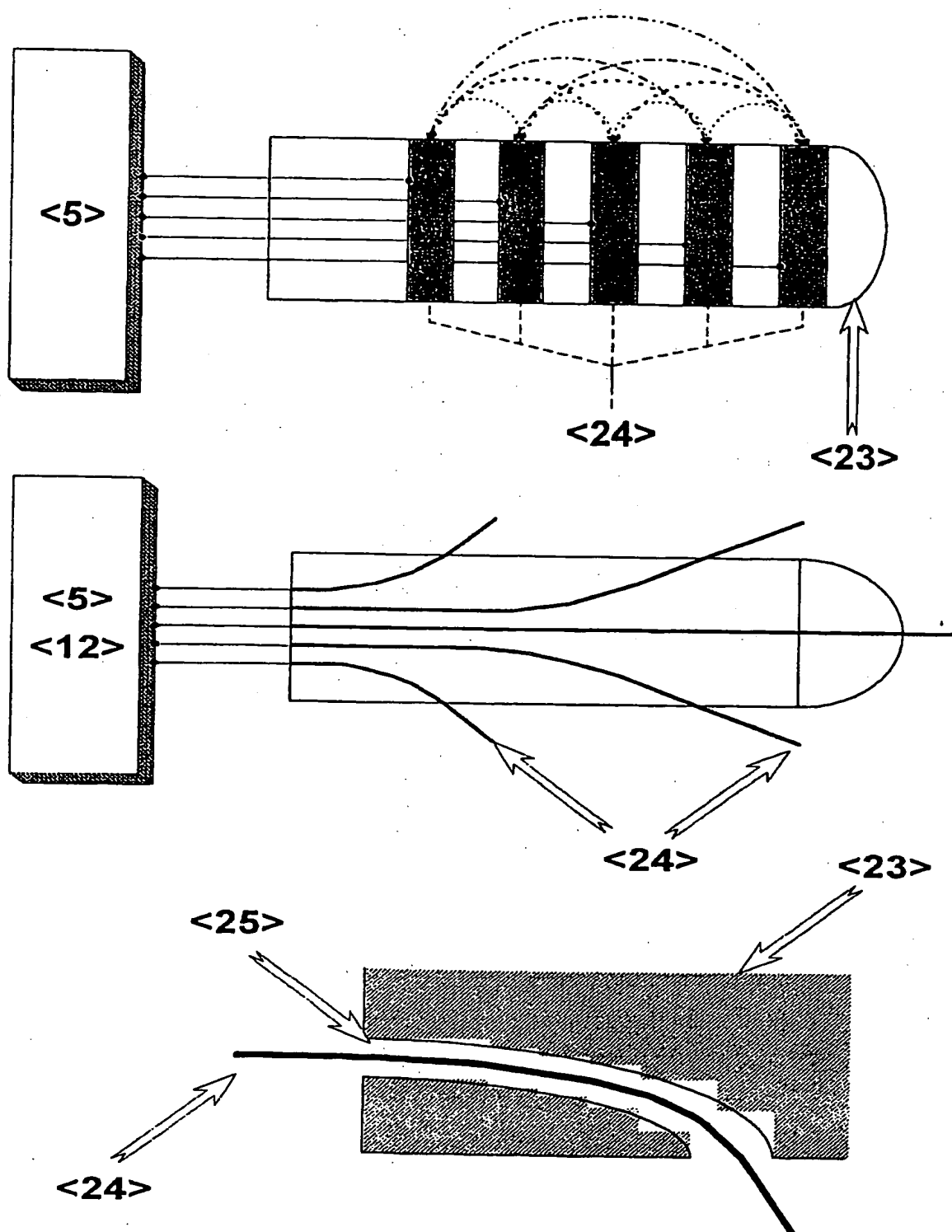


Fig. 7 a-c

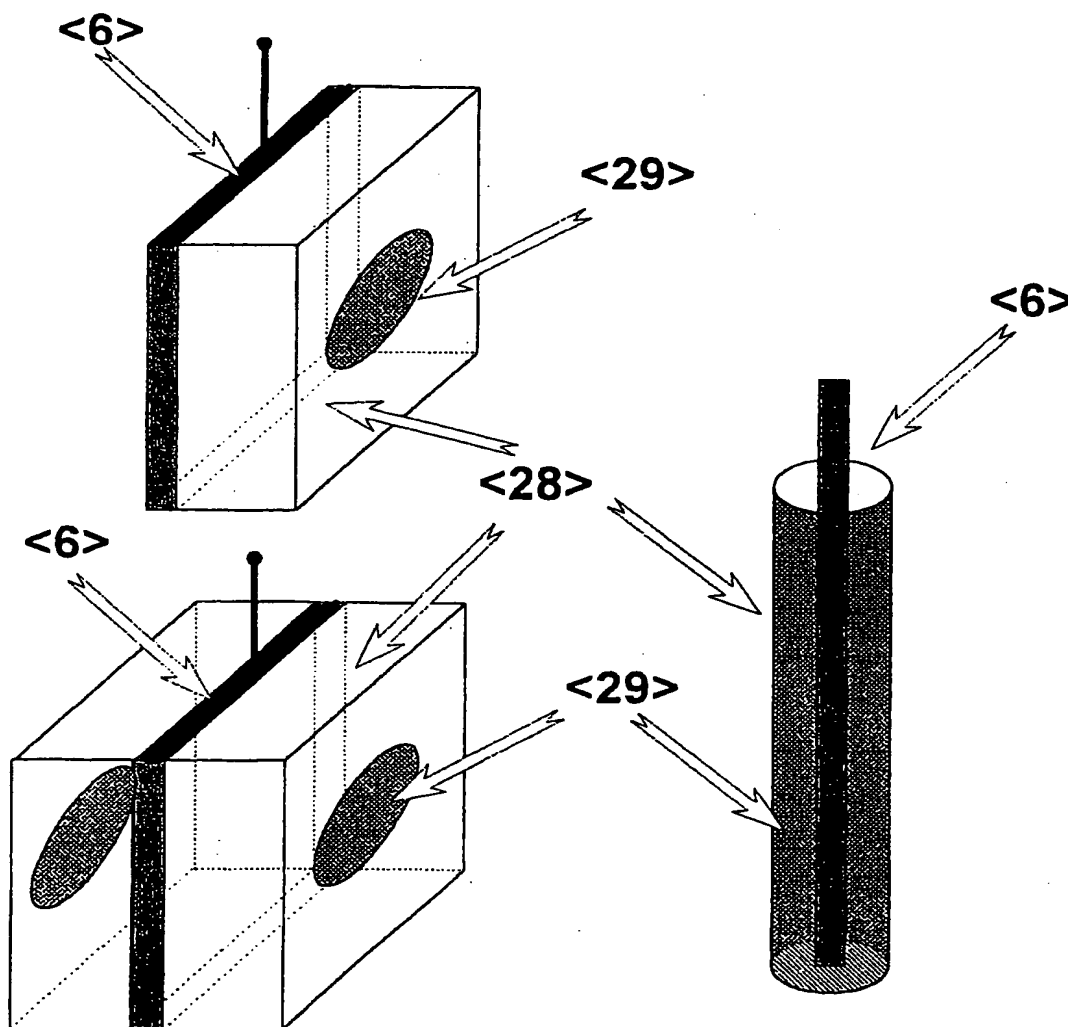


Ink. t. Patent- och reg.verket

1998 -03- 3 1

Huvudfaxen Kassan

Fig. 8



1998-03-31

Huvudfaxen Kassan /

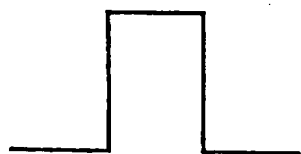


Fig. 9a

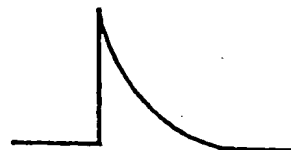
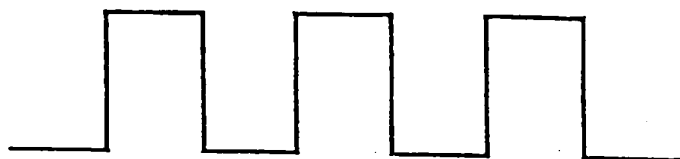


Fig. 9b

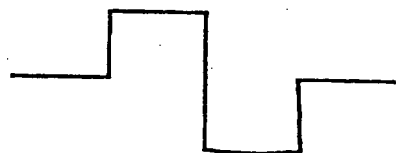


Fig. 9c

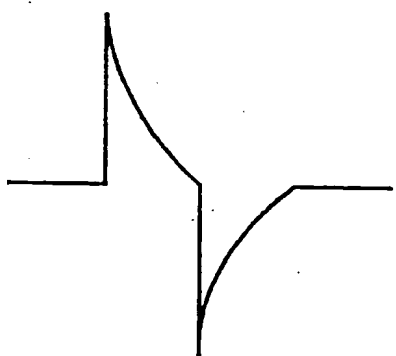
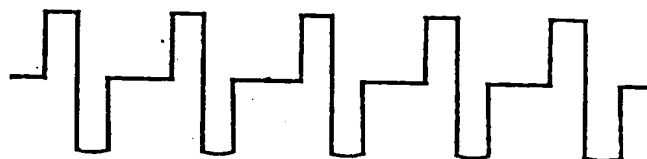


Fig. 9d

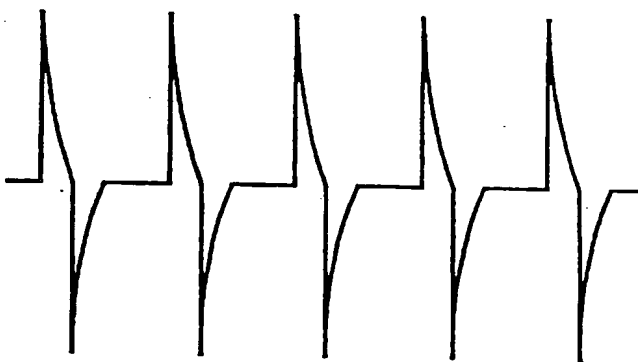


Fig. 9e



Ink. t. Patent- och reg.verket

1998 -03- 31

Huvudfaxen Kassa

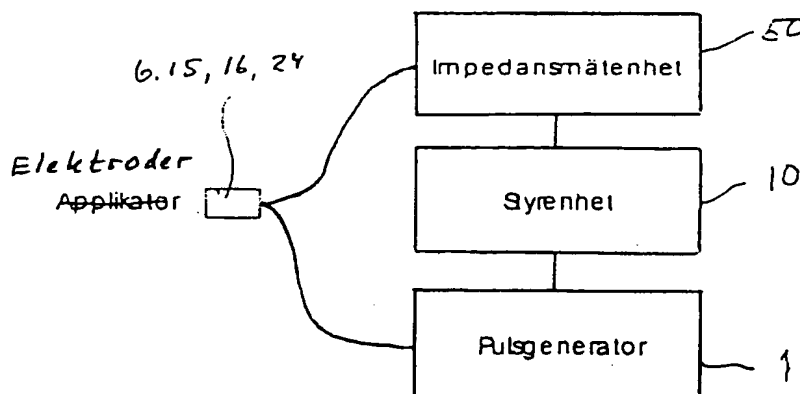


Fig 10

Ink. t. Patent- och reg.verket

1998 -03- 31

Huvudfaxen Kassa

Fig 11a

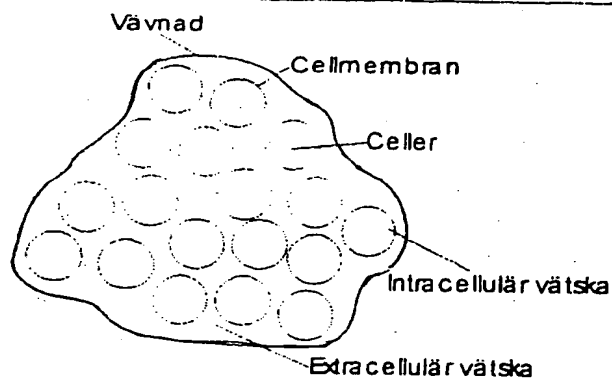


Fig 11b

